

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx TIPHAZIDE

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng thuốc khi đã quá hạn dùng ghi trên nhãn.

1/- Thành phần công thức thuốc: Công thức cho 1 viên nén bao phim:

Thành phần hoạt chất:

Irbesartan	150 mg
Hydrochlorothiazid	12,5 mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystallin cellulose 101, Polysorbat 80, Croscarmellose natri, Povidon K30, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Polyplasdon XL-10, Hydroxypropyl methyl cellulose 60HD6, Macrogol 6000, Bột Talc, Màu Tartrazin, Màu Erythrosin, Màu Idacol green
vừa đủ 1 viên.

2/- Dạng bào chế: Viên nén hình oval bao phim, màu hồng cam, hai mặt viên trơn, thành và cạnh viên lảnh lặn.

3/- Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Dạng phối hợp liều cố định này được chỉ định cho những bệnh nhân trưởng thành có huyết áp không được kiểm soát ổn định khi dùng irbesartan hoặc hydrochlorothiazid riêng lẻ (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

4/- Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống.

Liều dùng:

- Tiphazide có thể dùng 1 lần/ngày, có hoặc không dùng chung với thức ăn.
- Khuyến cáo điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng lẻ (irbesartan và hydrochlorothiazid).
- Có thể xem xét thay đổi trực tiếp cho phù hợp lâm sàng từ liệu pháp đơn trị liệu sang dạng phối hợp cố định trong trường hợp sau:
 - Tiphazide có thể được dùng cho những bệnh nhân tăng huyết áp không được kiểm soát ổn định khi dùng riêng lẻ hydrochlorothiazid hoặc irbesartan 150 mg;
- Liều cao hơn 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazid 1 lần/ngày không được khuyến cáo.
- Khi cần thiết, Tiphazide có thể được dùng cùng với một thuốc chống tăng huyết áp khác (xem các phần *Chống chỉ định*; *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*; *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Đối tượng đặc biệt:

- *Suy thận:* Do thành phần có hydrochlorothiazid, Tiphazide không được khuyến cáo cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn nhóm thiazid trong trường hợp này. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân

suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút (xem phần *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- *Suy gan*: Tiphazide không được chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Nhóm thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan. Không cần điều chỉnh liều Tiphazide ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (xem phần *Chống chỉ định*).

- *Người cao tuổi*: Không cần điều chỉnh liều Tiphazide ở người cao tuổi.

- *Trẻ em*: Tiphazide không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên vì tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu cho đối tượng này.

5/- Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần *Thành phần công thức thuốc*, hoặc với các dẫn xuất sulfonamid khác (hydrochlorothiazid là một dẫn xuất của sulfonamid).

- Thời kỳ thứ hai và thứ ba của thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

- Giảm kali huyết, tăng canxi huyết dai dẳng.

- Suy gan nặng, xơ gan tắc mật và ứ mật.

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời Tiphazide với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (tỉ lệ lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Đặc tính dược lực học*).

6/- Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Hạ huyết áp - Bệnh nhân bị giảm thể tích máu: Tiphazide hiếm khi gây ra triệu chứng hạ huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không có các yếu tố nguy cơ gây hạ huyết áp khác. Triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị giảm thể tích máu và/hoặc giảm natri do dùng liều pháp lợi tiểu mạnh, chế độ ăn ít muối, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng như vậy nên được điều trị trước khi bắt đầu trị liệu với Tiphazide.

- Hẹp động mạch thận - Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận: tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận cả hai bên hoặc hẹp động mạch ở một thận duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin-II. Mặc dù chưa ghi nhận trường hợp nào xảy ra do dùng Tiphazide, nên dự đoán trước ảnh hưởng tương tự.

- Suy thận và ghép thận: khi sử dụng Tiphazide ở những bệnh nhân bị suy thận, nên định kỳ kiểm tra nồng độ kali, creatinin và acid uric trong huyết thanh. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng Tiphazide trên những bệnh nhân vừa được ghép thận. Tiphazide không nên sử dụng ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) (xem phần *Chống chỉ định*). Tăng urê huyết do thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ và trung bình (độ thanh thải creatinin ≥ 30 ml/phút nhưng < 60 ml/phút) nên thận trọng khi dùng dạng phối hợp liều cố định này.

- Sự ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp tính). Do đó việc ức chế kép hệ RAAS thông qua việc sử dụng phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem

phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc, Đặc tính dược lực học*). Nếu điều trị ức chế kép là hoàn toàn cần thiết, việc điều trị nên được thực hiện dưới sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

- Suy gan: các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, bởi vì những thay đổi nhỏ về cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng Tiphazide ở bệnh nhân suy gan.

- Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: như với các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

- Tăng aldosteron nguyên phát: những bệnh nhân mắc chứng tăng aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp có tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng Tiphazide không được khuyến cáo.

- Tác dụng chuyển hóa và nội tiết: trị liệu với thiazid có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Ở bệnh nhân đái tháo đường cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống. Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở nên rõ ràng trong thời gian điều trị bằng thiazid.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến việc trị liệu bằng thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên với liều 12,5 mg hydrochlorothiazid có trong Tiphazide chỉ gây ảnh hưởng tối thiểu hoặc không ảnh hưởng.

Tăng acid uric máu hoặc giả gout có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng thiazid.

- Sự mất cân bằng điện giải: tương tự với bất kỳ bệnh nhân nào đang dùng thuốc lợi tiểu, cần định kỳ kiểm tra các chất điện giải trong huyết thanh ở những khoảng thời gian thích hợp.

Những thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng nước hoặc điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clorua huyết). Những dấu hiệu cảnh báo của sự mất cân bằng nước hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, lơ đãng, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Mặc dù hạ kali huyết có thể phát triển khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, việc điều trị đồng thời với irbesartan có thể làm giảm bớt việc hạ kali huyết do dùng thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết cao nhất ở những bệnh nhân bị xơ gan, những bệnh nhân bị tăng bài niệu nhanh, những bệnh nhân uống không đủ chất điện giải và những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH. Ngược lại, do thành phần của Tiphazide có chứa irbesartan, tăng kali huyết có thể xảy ra, đặc biệt là trong trường hợp bệnh nhân bệnh suy thận và/hoặc suy tim, và đái tháo đường. Cần theo dõi đầy đủ kali huyết ở bệnh nhân có nguy cơ. Nên thận trọng khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc muối thay thế chứa kali với Tiphazide (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Không có bằng chứng cho thấy irbesartan sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa tình trạng hạ natri huyết do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt clorua nhìn chung là nhẹ và thường không cần điều trị.

Các thiazid có thể làm giảm bài tiết canxi qua nước tiểu và làm tăng không đều và nhỏ lượng canxi huyết trong khi không có rối loạn chuyển hóa canxi nào từ trước. Tăng canxi

huyết rõ rệt có thể là dấu hiệu về tình trạng cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng dùng thiazid trước khi thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Thiazid đã được chứng minh làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magesi huyết.

- Lithi: không khuyến khích sử dụng kết hợp lithi với Tiphazide (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- Xét nghiệm chống doping: hydroclorothiazid chứa trong thuốc này có thể tạo ra kết quả dương tính trong xét nghiệm chống doping.

- Tổng quát: ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin-II là chất có ảnh hưởng đến hệ thống này, có thể gây hạ huyết áp cấp tính, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi suy thận cấp (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Cũng như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, việc giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân bị bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Phản ứng quá mẫn với hydroclorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng với thuốc hoặc hen phế quản, nhưng nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử như trên.

Đợt bùng phát hoặc khởi đầu của bệnh lupus ban đỏ toàn thân đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazid (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nếu phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên dừng việc điều trị. Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu là cần thiết, nên bảo vệ các vùng tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

- Phụ nữ mang thai: không nên sử dụng thuốc chặn thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRA được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên lựa chọn liệu pháp điều trị chống tăng huyết áp khác đã được chứng minh an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay thế (xem phần *Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

- Cận thị cấp tính và glaucom góc đóng cấp tính thứ cấp: các thuốc sulfonamid hoặc các thuốc dẫn xuất sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc trưng, dẫn đến cận thị tạm thời và glaucom góc đóng cấp tính. Trong khi hydroclorothiazid cũng là một sulfonamid, cho đến nay chỉ một vài trường hợp riêng biệt bị bệnh glaucom góc đóng cấp tính đã được ghi nhận với hydroclorothiazid. Các triệu chứng bao gồm khởi phát giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Bệnh glaucom góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị căn bản là ngừng uống thuốc càng nhanh càng tốt. Điều trị y khoa hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ tiến triển bệnh glaucom góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicilin (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

- Lactose: Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp là không dung nạp được galactose, thiếu men lactase hoặc khó hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

- Các chất màu: Thuốc này có chứa màu vàng tartrazin, màu erythrosin, màu idacol green có thể gây phản ứng dị ứng.

- Ung thư da không do hắc tố:

Việc tăng liều tích lũy hydrochlorothiazid (HCTZ) phơi nhiễm dẫn đến tăng nguy cơ ung thư da không do hắc tố (NMSC) [ung thư tế bào đáy (BCC) và ung thư tế bào vảy (SCC)] với đã được ghi nhận trong hai nghiên cứu dịch tễ học theo thông tin đăng ký của Hiệp hội Ung Thư Quốc Gia Đan Mạch.

Ảnh hưởng làm tăng tính nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có khả năng là một cơ chế khả thi của NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và khuyên nên thường xuyên kiểm tra da xem có bất kỳ tổn thương mới nào không và báo cáo kịp thời mọi tổn thương da đáng ngờ. Nên khuyên bệnh nhân sử dụng các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp phơi nhiễm, cần bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra kịp thời có khả năng phải sử dụng phương pháp kiểm tra sinh thiết mô. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần phải được xem xét lại ở những bệnh nhân có tiền sử NMSC (xem thêm phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

7/- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai

- Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRAs):

Không nên sử dụng AIIRAs trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chống chỉ định sử dụng AIIRAs trong thời kỳ thứ hai và thứ ba của thai kỳ (xem phần *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chưa có bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi uống thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ; tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ về nguy cơ có thể xảy ra. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát về nguy cơ với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRAs), nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng AIIRAs được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên lựa chọn liệu pháp điều trị chống tăng huyết áp khác đã được chứng minh an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng AIIRAs ngay lập tức và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị bằng liệu pháp thay thế.

Điều trị bằng liệu pháp AIIRAs trong thời kỳ thứ hai và thứ ba của thai kỳ được biết là gây độc cho phôi thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm phát triển tạo xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Nếu dùng thuốc AIIRAs từ thời kỳ thứ hai của thai kỳ trở đi, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ chứng hạ huyết áp (xem phần *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Hydrochlorothiazid:

Chưa có nhiều dữ liệu về ảnh hưởng của hydrochlorothiazid trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu thai kỳ. Nghiên cứu trên động vật là không đầy đủ. Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng thuốc trong thời kỳ thứ hai và thứ ba của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu

phôi – nhau thai và có thể gây ra các ảnh hưởng lên thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên dùng khi có phù trong thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do có nguy cơ gây giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, mà không có tác dụng có lợi trong quá trình điều trị bệnh.

Không nên dùng hydrochlorothiazid cho chứng tăng huyết áp nguyên phát trong thai kỳ ngoại trừ những trường hợp hiếm hoi không thể điều trị bằng phương pháp khác.

Vì Tiphazide có chứa hydrochlorothiazid, khuyến cáo không dùng thuốc trong ba tháng đầu thai kỳ. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang liệu pháp điều trị thay thế phù hợp.

Phụ nữ cho con bú

- Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (AIIRAs):

Vì không có thông tin liên quan đến việc sử dụng Tiphazide trong khi cho con bú, Tiphazide không được khuyến cáo trong thời kỳ cho con bú và nên sử dụng liệu pháp điều trị thay thế khác đã được chứng minh an toàn hơn, đặc biệt là trong khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

Không xác định được irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết trong sữa mẹ hay không.

Dữ liệu có sẵn về dược động học/độc tính ở chuột đã cho thấy sự bài tiết của irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ (để biết thêm chi tiết xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

- Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây tăng bài niệu mạnh có thể ức chế tạo sữa. Không nên sử dụng Tiphazide trong khi cho con bú. Nếu Tiphazide được sử dụng trong khi cho con bú, nên giữ liều thấp nhất có thể.

Khả năng sinh sản

- Irbesartan không có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của chuột được điều trị và con cái của chúng ở mức liều làm xuất hiện các dấu hiệu độc tính đầu tiên trên chuột bố mẹ (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

8/- Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Dựa trên các đặc tính dược lực học, Tiphazide không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt hoặc mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra trong quá trình điều trị tăng huyết áp.

9/- Tương tác, tương kỵ của thuốc:

- Các thuốc chống tăng huyết áp khác: tác dụng chống tăng huyết áp của Tiphazide có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp khác. Irbesartan và hydrochlorothiazid (với liều đến 300 mg irbesartan/25 mg hydrochlorothiazid) đã được sử dụng an toàn với các thuốc chống tăng huyết áp khác bao gồm thuốc chẹn kênh canxi và thuốc chẹn beta adrenergic. Việc điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến suy giảm thể tích dịch và có nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng irbesartan có hoặc không có kèm thuốc lợi tiểu thiazid trừ khi sự suy giảm thể tích dịch đã được điều trị trước (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Các thuốc chứa aliskiren hoặc các thuốc ức chế men chuyển: dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng sự ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng

kết hợp với các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần số cao hơn các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc chỉ sử dụng duy nhất tác nhân RAAS (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

- Lithi: sự tăng thuận nghịch nồng độ trong huyết thanh và độc tính của lithi đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Cho đến nay ảnh hưởng tương tự rất hiếm khi được báo cáo với irbesartan. Ngoài ra, độ thanh thải qua thận của lithi bị giảm khi dùng thiazid nên nguy cơ nhiễm độc lithi có thể tăng lên khi dùng Tiphazide. Do đó, việc kết hợp giữa lithi và Tiphazide không được khuyến cáo (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Nếu thực sự cần thiết phải dùng phối hợp, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

- Các thuốc ảnh hưởng đến kali: tác động gây mất kali của hydroclorothiazid bị suy giảm do tác động giữ kali của irbesartan. Tuy nhiên, tác động này của hydroclorothiazid đối với kali huyết thanh sẽ tăng mạnh khi dùng phối hợp các thuốc gây mất kali và hạ kali huyết (ví dụ như thuốc lợi tiểu thải kali, thuốc nhuận tràng, amphotericin, carbenoxolon, natri penicilin G). Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm dùng các thuốc gây suy giảm hệ renin - angiotensin, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết (ví dụ như natri heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh. Cần theo dõi chặt chẽ kali huyết ở bệnh nhân có nguy cơ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- Các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết: nên theo dõi định kỳ kali huyết khi dùng đồng thời Tiphazide với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết (ví dụ như các glycosid digitalis, thuốc chống loạn nhịp).

- Thuốc chống viêm không steroid: khi thuốc chẹn thụ thể angiotensin II được dùng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (ví dụ như thuốc ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc) có thể gây suy giảm tác dụng chống tăng huyết áp.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng đồng thời thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm suy giảm chức năng thận, bao gồm có thể suy thận cấp, và tăng kali huyết, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử chức năng thận kém. Sự kết hợp nên được thực hiện một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Nên cung cấp đủ nước cho bệnh nhân và xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời, và định kỳ sau đó.

- Các thông tin khác về tương tác của irbesartan: trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydroclorothiazid. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và giáng hóa bằng quá trình glucoronid hóa. Không quan sát thấy tương tác có ý nghĩa về dược động học hoặc dược lực học khi irbesartan được phối hợp với warfarin, một thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Tác dụng của các chất gây cảm ứng CYP2C9 như rifampicin đối với dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi dùng phối hợp với irbesartan.

- Các thông tin khác về tương tác của hydroclorothiazid: khi dùng đồng thời, các sản phẩm thuốc sau đây có thể tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazid:

+ Rượu: có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng;

- + *Các thuốc trị đái tháo đường (các thuốc đường uống và insulin)*: có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc trị đái tháo đường (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*);
- + *Các nhựa trao đổi ion colestyramin và colestipol*: sự hấp thu hydrochlorothiazid bị suy yếu khi có mặt của nhựa trao đổi anion. Tiphazide nên được dùng ít nhất một giờ trước hoặc bốn giờ sau khi dùng các loại thuốc này;
- + *Các corticosteroid, ACTH*: gây mất các chất điện giải, đặc biệt hạ kali huyết có thể tăng lên;
- + *Glycosid digitalis*: thiazid gây hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết làm tăng nguy cơ khởi phát rối loạn nhịp tim do digitalis (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*);
- + *Các thuốc chống viêm không steroid*: sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, lợi tiểu thải natri và giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid ở một số bệnh nhân;
- + *Các amin vận mạch (ví dụ noradrenalin)*: tác dụng của các amin vận mạch có thể bị giảm, nhưng không cần thiết phải ngừng sử dụng chúng;
- + *Các thuốc giãn cơ vân không khử cực (ví dụ tubocurarin)*: tác dụng của thuốc giãn cơ vân không khử cực có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazid;
- + *Các thuốc trị bệnh gout*: việc điều chỉnh liều thuốc trị bệnh gout có thể cần thiết vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Có thể tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon khi cần. Phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng tỷ lệ dị ứng với allopurinol;
- + *Các muối canxi*: thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ canxi trong huyết thanh do làm giảm bài tiết. Nếu phải dùng bổ sung canxi hoặc sử dụng các thuốc giữ canxi (ví dụ như liệu pháp vitamin D), nồng độ canxi huyết thanh cần được theo dõi và điều chỉnh liều canxi cho phù hợp;
- + *Carbamazepin*: dùng đồng thời carbamazepin và hydrochlorothiazid có liên quan đến nguy cơ xảy ra triệu chứng giảm natri huyết. Cần theo dõi các chất điện giải trong quá trình sử dụng đồng thời. Nếu có thể, nên sử dụng một loại thuốc lợi tiểu khác;
- + *Các tương tác khác*: tác động làm tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxid có thể được tăng cường bởi thiazid. Các thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropin, beperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu loại thiazid bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày. Thiazid có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn gây ra bởi amantadin. Thiazid có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tính trên tế bào (ví dụ cyclophosphamid, methotrexat) và tăng tác động ức chế tủy xương.

10/- Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid

Trong số 898 bệnh nhân tăng huyết áp đã uống các liều lượng khác nhau của dạng phối hợp irbesartan/hydrochlorothiazid (từ: 37,5 mg/6,25 mg đến 300 mg/25 mg) trong các thử nghiệm giả dược có kiểm soát, 29,5% bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn (ADRs). Các báo cáo phổ biến nhất về ADRs là chóng mặt (5,6%), mệt mỏi (4,9%), buồn nôn/nôn (1,8%) và tiêu bất thường (1,4%). Ngoài ra, sự gia tăng nitơ urê huyết (BUN) (2,3%), creatin kinase (1,7%) và creatinin (1,1%) cũng thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm.

Bảng 1 đưa ra các tác dụng không mong muốn quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các

thử nghiệm giả được có kiểm soát.

Tần suất của các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm giả được có kiểm soát và báo cáo tự phát

Giai đoạn nghiên cứu:	Phổ biến	Tăng nitơ urê huyết (BUN), creatinin và creatin kinase
	Không phổ biến	Giảm kali huyết và natri huyết
Rối loạn tim mạch:	Không phổ biến	Ngất, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù
Rối loạn hệ thần kinh:	Phổ biến	Chóng mặt
	Không phổ biến	Chóng mặt thể đứng
	Không biết	Đau đầu
Rối loạn tai và tai trong:	Không biết	Ù tai
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:	Không biết	Ho khan
Rối loạn hệ tiêu hóa:	Phổ biến	Buồn nôn/nôn
	Không phổ biến	Tiêu chảy
	Không biết	Khó tiêu, loạn vị giác
Rối loạn thận và tiết niệu:	Phổ biến	Tiểu bất thường
	Không biết	Suy giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp phân lập suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết:	Không phổ biến	Sưng tứ chi
	Không biết	Đau khớp, đau cơ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:	Không biết	Tăng kali huyết
Rối loạn mạch máu:	Không phổ biến	Đỏ bừng (mặt)
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc:	Phổ biến	Mệt mỏi
Rối loạn hệ miễn dịch:	Không biết	Các trường hợp phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, nổi mề đay
Rối loạn gan mật:	Không phổ biến	Vàng da
	Không biết	Viêm gan, chức năng gan bất thường
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:	Không phổ biến	Rối loạn chức năng sinh dục, thay đổi ham muốn tình dục

Các thông tin khác về các thành phần đơn chất: ngoài các tác dụng không mong muốn được

liệt kê ở trên cho thành phẩm thuốc phối hợp, các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo trước đây của một trong những thành phần đơn chất có thể là các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của Tiphazide. Bảng 2 và 3 dưới đây nêu chi tiết các tác dụng không mong muốn được ghi nhận với các thành phần đơn chất của Tiphazide.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi sử dụng **irbesartan** riêng lẻ

<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết:</i>	Không biết	Giảm tiểu cầu
<i>Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc</i>	Không phổ biến	Đau ngực
<i>Rối loạn hệ miễn dịch:</i>	Không biết	Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi sử dụng **hydrochlorothiazid** riêng lẻ

<i>Giai đoạn nghiên cứu:</i>	Không biết	Mất cân bằng điện giải (bao gồm giảm kali huyết và giảm natri huyết, xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>), tăng acid uric huyết, glucose niệu, tăng đường huyết, tăng cholesterol và triglycerid
<i>Rối loạn tim mạch:</i>	Không biết	Loạn nhịp tim
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết:</i>	Không biết	Thiếu máu bất sản, suy tủy xương, giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>	Không biết	Chóng mặt, dị cảm, mê sảng, bồn chồn
<i>Rối loạn mắt:</i>	Không biết	Giảm thị lực tạm thời, chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính và bệnh glaucom góc đóng cấp tính thứ phát
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:</i>	Không biết	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa:</i>	Không biết	Viêm tụy, biếng ăn, tiêu chảy, táo bón, kích ứng dạ dày, viêm tuyến nước bọt, mất ngon miệng
<i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>	Không biết	Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận
<i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>	Không biết	Phản ứng phản vệ, hoại tử biểu bì, nhiễm độc viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch máu da), phản ứng giống lupus ban đỏ, lupus ban đỏ tái phát, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, phát ban, nổi mề đay
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết:</i>	Không biết	Yếu cơ, co thắt cơ bắp
<i>Rối loạn mạch máu:</i>	Không biết	Hạ huyết áp thể đứng
<i>Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc</i>	Không biết	Sốt